

급성 조증 환자에서 혈소판 BDNF 농도에 대한 예비 연구

최광연 · 김용구 · 이분희[†]Platelet BDNF Level in Patients with Acute Bipolar Manic Episode :
The Preliminary StudyKwang-Yeon Choi, M.D., Yong-Ku Kim, M.D., Ph.D., Bun-Hee Lee, M.D., Ph.D.[†]

ABSTRACT

Objectives : Serum and plasma BDNF levels have been shown to be decreased in patients with mood disorder such as major depressive disorder and bipolar disorder. We investigated whether platelet BDNF levels would be lower in patients with acute bipolar manic episode compared with those of normal controls.

Methods : BDNF levels were examined in platelet-rich plasma (PRP) and platelet-poor plasma (PPP) in 20 healthy controls and 20 hospitalized patients who were diagnosed as bipolar I disorder, most recent episode manic using a Structured Clinical Interview for DSM-IV. And severity of manic symptoms was measured using Young Mania Rating Scale (YMRS). Platelet BDNF level was calculated by subtracting PPP BDNF from PRP BDNF level, and dividing the result by the total platelet count, and it was expressed as pg/10⁶ platelet.

Results : Platelet BDNF levels were significantly lower in patients with acute bipolar manic episode (4.55 ± 3.36 pg/10⁶ platelet) than in normal controls (6.84 ± 2.32 pg/10⁶ platelet) (p=0.008). However we failed to reveal the significant negative correlation between platelet BDNF levels and YMRS scores in patients with acute bipolar episode.

Conclusion : Our finding suggests that there is a decrease in the platelet BDNF of patients with acute bipolar manic episode.

KEY WORDS : BDNF · Platelet · Bipolar disorder · Manic episode.

서 론

Brain derived neurotrophic factor (이하 BDNF)는 신경세포의 생존과 시냅스 가소성 및 효율성에 기여하는

중요한 신경영양인자(neurotrophic factor)이다.¹⁾ 최근
에 BDNF가 주요우울장애를 비롯한 기분장애의 병태생
리와 관련성이 있다는 여러 연구들이 있는데, 우울증 환
자에서 혈청(serum) BDNF 농도가 감소되어 있다는 보
고도 있고,²⁾³⁾ 우울증의 증상이 심각할수록 혈청 BDNF

고려대학교 의과대학 안산병원 정신과학교실

Department of Psychiatry, Korea University College of Medicine, Ansan Hospital, Ansan, Korea

[†]교신저자 : 이분희, 425-707 경기도 안산시 단원구 고잔1동 516

전화) (031) 412-5140, 전송) (031) 412-5144, E-mail) leebh@korea.ac.kr

의 농도가 더 낮아진다는 보고도 있다.⁴⁾ 또한 항우울제를 투여하거나 전기경련치료 전후에 혈청 BDNF를 추적 조사하면 치료 전에 감소된 혈청 BDNF 농도가 치료 후에 증가한다는 연구 결과도 있다.⁵⁾⁶⁾

주요우울장애에 비해서는 적지만 양극성 장애와 BDNF 사이의 관련성을 밝히려는 여러 연구가 진행되고 있다. Einat 등⁷⁾은 BDNF 유전자가 결핍된 실험쥐에서 조증 증상과 유사하게 공격적이고 위험한 행동이 증가하고 과운동성과 식이 방식에 변화를 보인다고 발표하였다. 최근 BDNF 유전자의 Val66Met 다형성과 양극성 장애와의 연관성에 대한 유전자 연구들이 있다. 일부 연구에서는 Met 대립유전자보다 Val 대립유전자가 정상 대조군에 비해 양극성 장애에서 더 높은 빈도를 보이며, Val66Val 유전자형이 양극성 장애와 연관되어 있다는 연구들이 있다.⁸⁻¹³⁾ Cunha 등¹⁴⁾은 양극성 장애로 진단된 환자에서 우울증 삽화나 조증 삽화 시기에 혈청 BDNF 농도가 감소되며, 그 BDNF 농도와 조증 증상의 심각도가 부적연 상관관계를 갖는다고 보고하였다.

BDNF는 뇌뿐만 아니라 혈관내피세포, 근육세포, 림프구, 단핵세포, 내피세포에서 생성되며 혈청과 혈장(plasma) 등의 혈액에서 측정할 수 있다.¹⁵⁻¹⁷⁾ 여러 세포에서 생성된 BDNF는 혈액내로 유입되고, 그 일부는 혈소판에 저장된다.¹⁸⁾ 그러나 혈소판이나 그 전구체인 거대핵세포는 BDNF를 생성할 수 없으므로¹⁹⁾ 혈소판내의 BDNF는 혈액으로부터 유입된 것이다. 이렇게 혈소판에 저장된 BDNF는 혈액응고 과정에서 방출되게 되며, 이 때문에 혈청내 BDNF의 농도가 혈장내 BDNF 농도보다 200배 가량 높다.²⁰⁾

동물 실험에서 대뇌피질내의 BDNF 농도와 혈청 BDNF 농도 사이에 정적인 상관관계를 가진다고 하였다.²¹⁾ 이와 같이 대뇌에서 생성된 BDNF는 혈뇌장벽을 통과하여 혈액내로 유입이 된다는 가정을 바탕으로 일부 기분장애에 대한 임상 연구에서는 혈장 또는 혈청 BDNF 농도를 대뇌 피질 BDNF 농도의 간접적인 지표로서 측정하여 기분장애와 BDNF 사이의 관련성을 증명하였다.¹⁾³⁾⁵⁾¹⁴⁾

그러나, 혈장 또는 혈청 BDNF는 혈액내에서 반감기가 60분 이하로 짧다는 점에서 연구의 제한점을 가지고 있다.²²⁾²³⁾ 반면, 혈소판은 체내에서 11일까지 생존하기 때문에 혈소판에 저장되어 있는 BDNF는 단시간내에 분해되지 않고 혈소판의 일주기 동안 유지될 것이라고 가정할 수 있다.²²⁾²⁴⁾ 따라서, 본 저자는 혈액내 BDNF 농도

를 반영하는 지표로 반감기가 짧은 혈장 또는 혈청내 BDNF 농도보다는 혈소판 BDNF 농도가 수일 동안의 혈액내 BDNF 농도를 반영할 수 있으므로 임상적 지표로 사용될 수 있을 것으로 가정하였다.²²⁾²⁴⁾²⁵⁾ 저자는 이전의 연구에서 주요우울장애 환자를 대상으로 혈소판 내의 BDNF를 측정된 결과, 치료전 급성 우울증 삽화에서 혈소판 BDNF 농도가 유의하게 낮아져 있음을 보고한 바 있다.²⁶⁾ 본 연구에서 저자는 양극성 장애의 최근 조증 삽화인 환자에서 혈소판 BDNF 농도가 정상 대조군과 비교하여 어떤 차이를 보이는지 알아보려고 한다. 또한 혈소판 BDNF 농도가 조증 증상의 심각도와 어떤 상관관계를 보이는지를 분석하고자 한다.

방 법

1. 연구대상

연구 대상자는 2007년 9월부터 2008년 5월까지 고려대학교 안산병원 정신과에 입원한 환자 중 양극성 장애의 최근 조증 삽화로 입원한 환자를 대상으로 하였다. 대상환자는 만 18세 이상, 60세 이하의 남자로 본 연구의 취지를 충분히 설명을 들은 후 본 연구에 동의한 환자만을 대상으로 하였다. 대상 환자는 1인의 숙련된 정신과 의사(Choi KY)가 Structured Clinical Interview for DSM-IV(이하 SCID-I)²⁷⁾를 이용해 구조화된 면담을 시행하여 1형 양극성 장애, 최근 조증 삽화로 진단된 환자를 선별하였다. 그리고 이들 중 최근 4주 이상 기분안정제, 항우울제, 또는 항정신병약물 등의 정신과적 약물치료를 하지 않은 환자를 선별하였다. 또한 1) 입원 당일 Young Mania Rating Scale(이하 YMRS)²⁸⁾을 측정하여 그 총점이 20점 미만의 환자, 2) 내외과적 질환과 신경학적 질환이 있는 환자, 3) 약물남용 등의 다른 정신과적 질환이 동반된 환자, 그리고 4) 최근 조증 삽화 기간에 자살시도의 기왕력이 있는 환자는 연구 대상에서 제외하였다. 최종적으로 양극성 장애 환자 중 최근 조증 삽화를 보였고, 최근 4주 동안 약물치료를 하지 않은 20명의 환자(이하, 급성 조증 환자군)를 이 연구의 대상환자로 선정하였다. 모든 대상 환자의 조증 삽화의 증상을 YMRS로 측정하였다.

정상 대조군은 고려대학교 안산병원에 마련된 공고를 보고 본 연구에 참여하겠다고 서면 동의한 지원자 중 20명을 선별하였다. 이전에 정신과적 질환과 내과적 질환

의 과거력이 있는 자는 정상 대조군에서 제외하였다. 정상 대조군은 급성 조증 환자군의 성별과 연령을 대응하여 추출하였다. 본 연구는 고려대학교 안산병원의 연구 윤리위원회(International Review Board)의 승인을 받았다.

2. 혈액 채취 및 검사

급성 조증 환자군과 정상 대조군 모두 자정 이후로 금식을 유지한 후 오전 8시와 9시 사이에 정주와 정맥에서 약 10mL의 전혈을 tridodium citrate(9 : 1)가 들어 있는 진공 용기를 이용해 채취하였다.

Platelet-rich plasma(이하 PRP)는 전혈을 원심분리기에서 200G의 원심력으로 10분간 돌려서 나온 분리액의 일부를 따로 용기에 담아 분리했고, platelet-poor plasma(이하 PPP)는 남은 분리액을 다시 원심분리기에서 1,000G의 원심력으로 15분 동안 돌려서 얻었다. PPP와 PRP는 분석 전까지 -80°C 에서 보관하였다.

BDNF를 측정하기 위해 항원(Mouse anti-human BDNF, R&D systems, Minneapolis, MN, USA)을 PBS(137 mM NaCl, 2.7mM KCl, 8.1mM Na_2HPO_4 , 1.5mM KH_2PO_4 , pH 7.2)에 $1\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 농도가 되도록 희석한 후, 96well ELISA plate에 $100\mu\text{L}$ 씩 각 well에 넣고 랩으로 싸서 실온에서 18시간 동안 두었다. 각 well에 $400\mu\text{L}$ 의 washing buffer(0.05% Tween-20 in PBS)를 첨가하여 3회 반복 세척하고, regent diluent(1% BSA in PBS)를 각 well에 $300\mu\text{L}$ 씩 첨가하여 1시간 동안 실온에 두었다. Standard(Recombinant human BDNF, R&D systems, Minneapolis, MN, USA)는 Regent Diluent $500\mu\text{L}$ 에 녹여서 $170\text{ng}/\text{mL}$ 의 농도가 되게 한 후 1/2배로 serial dilutions를 하여 7개의 standard sample을 만들었다. 가장 높은 standard 농도는 $1,500\text{pg}/\text{mL}$ 이 되게 하였다.

위에서 서술한 것과 동일한 방법으로 세척하고, samples와 준비한 7개의 standards sample을 $100\mu\text{L}$ 씩 각각 첨가하여 실온에서 2시간 동안 반응시켰다. 같은 방법으로 세척하고 2차 항체(Biotinylated goat anti-human BDNF, R&D systems, Minneapolis, MN, USA)를 Regent Diluent에 $50\text{ng}/\text{mL}$ 의 농도가 되도록 희석하여 각 well에 $100\mu\text{L}$ 씩 첨가하고 실온에서 2시간 동안 반응시켰다. 다시 동일한 방법으로 세척하고, streptavidin conjugated to horseradish-peroxidase(R&D systems,

Minneapolis, MN, USA)를 Regent Diluent buffer에 1 : 200으로 희석하여 각 well에 $100\mu\text{L}$ 씩 첨가하여 20분간 실온에서 반응시킨다. 같은 방법으로 세척한 후, substrate solution(R&D systems, Minneapolis, MN, USA)를 각 well에 $100\mu\text{L}$ 씩 넣고 20분간 상온에서 반응시키고, $2\text{N H}_2\text{SO}_4$ $50\mu\text{L}$ 로 발색 반응을 정지시킨 뒤, ELISA reader(μ Quant, Winooski, VT, USA)를 이용하여 450nm 의 흡광도에서 반응의 강도를 측정하였다.

평균 혈소판 BDNF 농도는 PRP와 PPP에서 측정된 BDNF 농도를 통해 계산하여 그 농도를 구하였다. 평균 혈소판 BDNF 농도는 같은 환자에서 채취한 PRP BDNF 농도에서 PPP BDNF 농도를 뺀 후, 그 값을 혈소판 수로 나누어서 구한 값으로 정의하였다.²⁹⁾ 평균 혈소판 BDNF 농도는 $\text{pg}/10^6$ platelets 단위로 표시하였다.

3. 통계 분석

평균 혈소판 BDNF 농도는 Kolmogorov-Smirnov 검정에서 정규 분포를 나타내지만(Kolmogorov-Smirnov $Z=0.424$, $p=0.994$), 각 군의 수가 20명으로 표본의 크기가 작으므로 평균 혈소판 BDNF 농도에 대한 분석은 비모수분석을 사용하였다. 연속 변수들은 two-tailed t-test와 Mann-Whitney U 검정을 사용하였고, 비연속 변수들은 χ^2 검정을 사용하였다. 평균 혈소판 BDNF 농도와 YMRS 총점 등의 다른 변수와의 상관관계를 알아보기 위해 Spearman 상관분석을 사용하였다. 통계 자료의 분석은 SPSS 12.0 window version을 사용하였다. 모든 통계분석의 유의수준은 0.05 미만으로 하였다.

결 과

급성 조증 환자군의 평균 연령은 36.3세(36.3 ± 5.9 세)이고, 정상 대조군의 평균 연령은 37.2세(37.2 ± 11.0 세)로, 두 군 사이에 유의한 차이는 없었다($t=-0.322$, $df=38$, $p=0.749$) (표 1). 체질량지수 또한 두 군 사이에 유의한 차이는 없었다($t=-0.795$, $df=38$, $p=0.435$) (표 1).

평균 혈소판 BDNF 농도는 남녀 사이에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($Z=-0.703$, $p=0.495$). 또한 평균 혈소판 BDNF 농도는 연령과의 사이에 유의한 상관관계를 보이지 않았다($r_s=0.102$, $p=0.532$).

평균 혈소판 BDNF 농도는 급성 조증 환자군은 4.55

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the patients with bipolar disorder and normal controls

	Normal control (n=20)	Patients with bipolar manic episode (n=20)	Statistics
Age (year)	36.3±5.9	37.2±11.0	t=-0.322, df=38, p=0.749
Sex (M/F)	10/10	10/10	
BMI (kg/m ²)	24.0±2.9	25.4±5.4	t=-0.795, df=38, p=0.435
Age of onset (year)		35.9±13.7	
Duration of illness (year)		3.7±5.6	
The presence of psychotic feature		12 (60%)	
YMRS score		33.1±4.9	

BMI : body mass index, YMRS : Young Manic Rating Scale

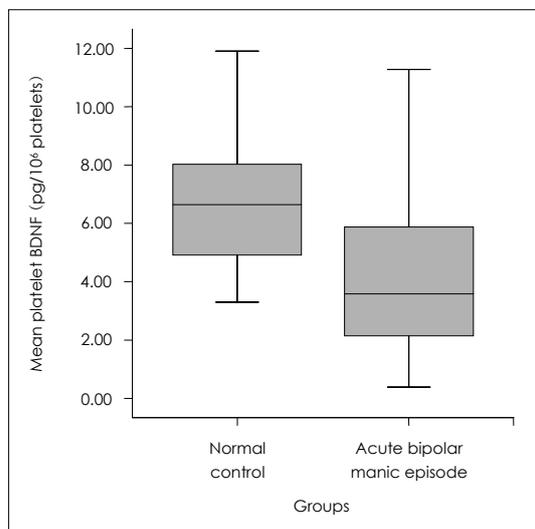


Fig. 1. The comparison of mean platelet BDNF concentration between normal controls and patients with bipolar manic episode.

±3.36pg/10⁶ platelets이고, 정상 대조군은 6.84±2.32 pg/10⁶ platelets였다. 급성 조증 환자군은 정상 대조군보다 통계적으로 유의하게 낮은 평균 혈소판 BDNF 농도를 보였다(Z=-2.651, p=0.007) (그림 1).

YMRS 총점은 평균 혈소판 BDNF 농도와는 부적 상관관계를 보이지만, 이는 통계적으로 유의하지는 않았다(r_s=-0.299, p=0.279).

고 찰

본 연구에서 양극성 장애 환자에서 급성 조증 삽화시에 혈소판 BDNF의 농도가 유의하게 낮다는 결과를 보였다. 이는 양극성 장애 환자를 가진 한국인을 대상으로

혈소판 BDNF의 변화를 알아본 최초의 연구이다. 최근 소아 양극성 장애 환자를 대상으로 한 논문에서 조증 삽화에서 치료 전에 측정된 혈소판 BDNF 농도가 정상 대조군보다 유의하게 낮음을 보였다.³⁰⁾ 또한 본 연구 결과는 양극성 장애 환자에서 혈청 BDNF의 농도가 정상 대조군에 비해서 낮다는 이전 연구 결과와 일치한다.¹⁴⁾³¹⁾³²⁾ Tramontina 등³¹⁾은 10명의 급성 조증으로 입원한 환자를 대상으로 한 연구에서 급성 조증 상태에서 혈청 BDNF 농도가 정상에 비해서 감소하였다고 보고하였다.

본 연구에서는 평균 혈소판 BDNF 농도와 YMRS 총점 사이에 부적 상관관계를 보였으나 통계적으로 유의하지 않았다. Machado-Vieira 등³²⁾은 약물치료를 하지 않은 양극성 장애 환자 30명과 정상 대조군 30명을 대상으로 한 연구에서 혈장 BDNF 농도의 감소 정도와 조증 증상의 심각도가 유의한 상관관계를 가진다는 연구 결과를 발표하였다. 본 연구 결과에서 혈소판 BDNF 농도와 조증의 심각도 사이에 부적 상관관계의 경향은 나타났으나 적은 표본 수로 인해서 그 결과가 통계적으로 유의하지 않았다.

본 연구에서 급성 조증의 양극성 장애 환자에서 혈소판 BDNF 농도의 감소가 상태를 반영하는 지표(state marker)인지, 또는 성질을 반영하는 지표(trait marker)인지 여부를 확실하게 설명할 수는 없었다. Monteleone 등³³⁾은 정상기분(euthymic mood)의 I형 및 II형 양극성 장애 환자에서도 우울증 환자와 마찬가지로 혈청 BDNF 농도가 감소되어 있다고 발표하였다. 하지만 다른 연구에서는 급성 조증 상태에서 치료전에 감소되어 있던 혈청 BDNF 농도가 치료 이후에 정상화되었다고 보고하였다.³¹⁾ 또 다른 연구에서도 정상기분의 양극성 장애 환자의 혈청 BDNF 농도는 정상 대조군과 유의한 차이를

보이지 않았다.³⁴⁾ Tseng 등³⁵⁾은 양극성 장애 환자와 질환에 이환되지 않은 친족 그리고 정상 대조군을 대상으로 림프아세포내 BDNF를 측정된 연구에서 이환되지 않은 친족에서는 BDNF 농도가 증가되어 있고 양극성 장애 환자에서는 감소되어 있다고 보고하였다. 이들은 양극성 장애에 이환되지 않은 친족들의 BDNF 증가는 양극성 장애에 취약성을 보상하기 위한 작용으로 가정하였고, 발병 이후에 BDNF 농도가 감소한다고 설명하였다. 주요우울 장애를 대상으로 한 연구에서는 항우울제의 치료 이후에 혈중 BDNF 농도가 증가하였다.⁴⁾⁵⁾ 일부 논문에서는 항우울제의 반응군에서 혈중 BDNF 농도의 증가가 뚜렷하였다.³⁶⁾ 향후 이와 유사한 추적 연구를 양극성 장애 환자를 대상으로 수행한다면, BDNF 농도가 양극성 장애에서도 치료 반응을 나타내는 지표 또는 상태를 반영하는 지표로 사용될 수 있는지를 알 수 있을 것이다.

기분장애를 설명하는 최근 신경영양인자 가설은 기분장애를 일종의 신경망(neuronal network)의 기능부전 상태로 가정하며, 신경망의 유연성(plasticity)에 의해서 신경망 기능이 회복되면 기분장애의 증상이 호전된다고 설명한다.³⁷⁾³⁸⁾ BDNF 등의 신경영양인자는 신경망이 회복되고 조정되는데 주요하게 작용하며, BDNF는 신경망 기능에 영향을 준다고 한다. 본 연구의 결과와 함께 저자들의 최근 보고²⁶⁾에 따르면 치료전에 측정된 혈소판 BDNF 농도는 주요우울장애 환자의 주요우울 삽화와 양극성 장애의 조증 삽화 모두에서 유의하게 감소하였다. 따라서 주요우울장애를 포함한 기분장애에서 삽화 중에 감소되어 있는 혈소판 BDNF는 기분장애에서 신경망의 기능부전과 그에 따른 BDNF의 감소를 간접적으로 반영한다고 설명할 수 있다.

본 연구에서 platelet-rich plasma와 platelet-poor plasma내의 BDNF를 측정하여 그 농도차를 혈소판 수를 나눠서 혈소판내 BDNF 농도를 측정하였다. Yamamoto와 Gurney³⁹⁾는 직접 혈소판내 BDNF의 농도를 측정할 수 있는 방법을 개발했다. 하지만 혈액에서 혈소판을 분리하는 방법이나 직접적으로 혈소판내 BDNF의 농도를 측정하는 방법은 많은 비용이 소요될 뿐만 아니라 그 방법이 복잡하여 정확한 측정값을 얻기가 어렵다²⁶⁾는 제한점때문에 본 연구에서는 그 방법을 채택하지 않았다. 이와 같은 이유로 최근 임상 연구에서 혈소판 BDNF를 직접 측정하기 보다는 혈청과 혈장의 BDNF를 측정하여 본 연구와 같이 계산하여 구한 혈소판 BDNF 값을 연구

에 이용하고 있다.²⁹⁾⁴⁰⁾⁴¹⁾

본 연구에서는 급성 조증 환자 중 최근 자살 시도를 한 환자를 배제하였다. 이는 저자들의 이전 연구 결과에서 자살 시도를 한 환자에서 혈청 BDNF 농도가 유의하게 감소되어 있으므로, 본 연구에서는 이 변인을 통제하기 위해 자살 시도자들을 연구에서 제외하였다.²⁾⁴²⁾⁴³⁾

본 연구에서 평균 혈소판 BDNF 농도는 연령이나 성별에 영향을 받지 않는 것으로 나왔다. Lommatzsch 등²⁵⁾은 혈장 BDNF 농도는 성인의 경우 연령이 증가함에 따라 감소하였지만 혈소판 BDNF 농도는 변화가 없다고 하였으며 이는 본 연구 결과와 일치한다. 하지만 같은 연구에서 성별에 따라서는 여자는 남자에 비해 감소된 혈소판 BDNF 농도를 보였으나 혈장 BDNF 농도에서는 남자와 차이가 없었다. 이는 본 연구 결과와 일치하지 않는다.²⁵⁾ 혈장 BDNF가 연령에 따라 감소는 아직은 명확하지는 않지만 중추신경계에서의 생성의 감소⁴⁴⁾ 보다는 혈관내피세포와 같은 말초에서의 생성이 연령이 증가하면서 감소되는 것으로 설명되고 있다.²⁵⁾⁴⁵⁾ Angelucci 등⁴⁶⁾은 쥐의 우울증 모델을 사용한 연구에서 암컷의 뇌에서 수컷에 비해 BDNF 유전자의 발현이 낮다고 보고했다. 또한 질환이 없는 정상군을 대상으로 한 Lommatzsch 등²⁵⁾의 연구는 독일인을 대상으로 하였으므로, 인종간의 차이를 또 하나의 변인으로 고려할 수 있다. 그러나 향후 연령 및 성별에 따른 BDNF 농도의 변화를 알기 위해서는 추가 연구가 필요할 것이다.

최근 연구에서 체중이 증가하면 혈청 BDNF 농도가 감소한다는 연구 결과를 고려하여 본 연구에서는 양극성 장애 환자군과 정상 대조군의 체질량지수를 통제하였다.

본 연구는 대상 환자의 표본 크기가 작고, 급성 조증 삽화에서 치료전에만 BDNF를 측정하고 치료 이후 또는 정상기분에서 BDNF 농도를 추적 조사하지 않는 등의 한계점을 가지고 있다. 따라서 본 연구는 예비 연구로서의 의미가 있으며, 그 결과를 일반화하기는 어려울 것이다. 앞으로 더 많은 수의 환자를 대상으로 치료 전후의 추적 조사를 하는 연구가 필요하다.

결론적으로, 본 연구는 한국인 양극성 장애 환자의 급성 조증 상태에서 치료 이전에 측정된 혈소판 BDNF 농도는 유의하게 감소되어 있었다. 즉, 급성 조증 상태의 환자에서 혈소판에 저장되어 있는 BDNF 양이 감소되어 있으며, 이는 양극성 장애 환자에서 혈청 BDNF 농도의 감소를 설명할 수 있을 것이다. 양극성 장애의 병태생리

와 BDNF와의 관련성을 밝히기 위해서는 향후 추가 연구가 더 필요할 것이다.

중심 단어 : BDNF · 혈소판 · 양극성 장애 · 조증 삽화.

참고문헌

1. Duman RS, Malberg J, Nakagawa S, D'Sa C. Neuronal plasticity and survival in mood disorders. *Biol Psychiatry* 2000;48:732-739.
2. Lee BH, Kim H, Park SH, Kim YK. Decreased plasma BDNF level in depressive patients. *J Affect Disord* 2007; 101:239-244.
3. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K, Komatsu N, Kumakiri C, et al. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry* 2003; 54:70-75.
4. Brunoni AR, Lopes M, Fregni F. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11:1169-1180.
5. Matrisciano F, Bonaccorso S, Ricciardi A, Scaccianoce S, Panaccione I, Wang L, et al. Changes in BDNF serum levels in patients with major depression disorder (MDD) after 6 months treatment with sertraline, escitalopram, or venlafaxine. *J Psychiatr Res* 2009;43:247-254.
6. Li B, Suemaru K, Kitamura Y, Cui R, Gomita Y, Araki H. [Strategy to develop a new drug for treatment-resistant depression--role of electroconvulsive stimuli and BDNF.] *Yakugaku Zasshi* 2007;127:735-742.
7. Einat H, Manji HK, Gould TD, Du J, Chen G. Possible involvement of the ERK signaling cascade in bipolar disorder: behavioral leads from the study of mutant mice. *Drug News Perspect* 2003;16:453-463.
8. Sklar P, Gabriel SB, McInnis MG, Bennett P, Lim YM, Tsan G, et al. Family-based association study of 76 candidate genes in bipolar disorder: BDNF is a potential risk locus. *Brain-derived neurotrophic factor. Mol Psychiatry* 2002;7:579-593.
9. Neves-Pereira M, Mundo E, Muglia P, King N, Macciardi F, Kennedy JL. The brain-derived neurotrophic factor gene confers susceptibility to bipolar disorder: evidence from a family-based association study. *Am J Hum Genet* 2002;71:651-655.
10. Geller B, Badner JA, Tillman R, Christian SL, Bolhofner K, Cook EH Jr. Linkage disequilibrium of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism in children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Am J Psychiatry* 2004; 161:1698-1700.
11. Skibinska M, Hauser J, Czernski PM, Leszczynska-Rodziewicz A, Kosmowska M, Kapelski P, et al. Association analysis of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene Val66Met polymorphism in schizophrenia and bipolar affective disorder. *World J Biol Psychiatry* 2004;5:215-220.
12. Lohoff FW, Sander T, Ferraro TN, Dahl JP, Gallinat J, Berrettini WH. Confirmation of association between the Val66Met polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene and bipolar I disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005;139B:51-53.
13. Green EK, Raybould R, Macgregor S, Hyde S, Young AH, O'Donovan MC, et al. Genetic variation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in bipolar disorder: case-control study of over 3000 individuals from the UK. *Br J Psychiatry* 2006;188:21-25.
14. Cunha AB, Frey BN, Andreazza AC, Goi JD, Rosa AR, Gonçalves CA, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. *Neurosci Lett* 2006;398:215-219.
15. Donovan MJ, Miranda RC, Kraemer R, McCaffrey TA, Tessarollo L, Mahadeo D, et al. Neurotrophin and neurotrophin receptors in vascular smooth muscle cells. Regulation of expression in response to injury. *Am J Pathol* 1995;147:309-324.
16. Kerschensteiner M, Gallmeier E, Behrens L, Leal VV, Misgeld T, Klinkert WE, et al. Activated human T cells, B cells, and monocytes produce brain-derived neurotrophic factor in vitro and in inflammatory brain lesions: a neuroprotective role of inflammation? *J Exp Med* 1999; 189:865-870.
17. Nakahashi T, Fujimura H, Altar CA, Li J, Kambayashi J, Tandon NN, et al. Vascular endothelial cells synthesize and secrete brain-derived neurotrophic factor. *FEBS Lett* 2000;470:113-117.
18. Pardridge WM, Kang YS, Buciak JL. Transport of human recombinant brain-derived neurotrophic factor (BDNF) through the rat blood-brain barrier in vivo using vector-mediated peptide drug delivery. *Pharm Res* 1994; 11:738-746.
19. Fujimura H, Altar CA, Chen R, Nakamura T, Nakahashi T, Kambayashi J, et al. Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation. *Thromb Haemost* 2002;87:728-734.
20. Rosenfeld RD, Zeni L, Haniu M, Talvenheimo J, Radka SF, Bennett L, et al. Purification and identification of brain-derived neurotrophic factor from human serum. *Protein Expr Purif* 1995;6:465-471.
21. Karege F, Schwald M, Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neurosci Lett* 2002;328:261-264.
22. Kishino A, Katayama N, Ishige Y, Yamamoto Y, Ogo H, Tatsuno T, et al. Analysis of effects and pharmacokinetics of subcutaneously administered BDNF. *Neuroreport* 2001;12:1067-1072.

23. Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J, Kastin AJ. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology* 1998;37:1553-1561.
24. Poduslo JF, Curran GL. Permeability at the blood-brain and blood-nerve barriers of the neurotrophic factors: NGF, CNTF, NT-3, BDNF. *Brain Res Mol Brain Res* 1996;36:280-286.
25. Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K, Schloeteke K, Zingler C, Schuff-Werner P, et al. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiol Aging* 2005;26:115-123.
26. Lee BH, Kim YK. Reduced platelet BDNF level in patients with major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33:849-853.
27. First MB, Gibbon M, Williams JB. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorder, Patient Edition (SCID-I/P, version 2.0). New York: New York State Psychiatric Institute;1998a.
28. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978;133:429-435.
29. Lommatzsch M, Niewerth A, Klotz J, Schulte-Herbrüggen O, Zingler C, Schuff-Werner P, et al. Platelet and plasma BDNF in lower respiratory tract infections of the adult. *Respir Med* 2007;101:1493-1499.
30. Pandey GN, Rizavi HS, Dwivedi Y, Pavuluri MN. Brain-derived neurotrophic factor gene expression in pediatric bipolar disorder: effects of treatment and clinical response. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;47:1077-1085.
31. Tramontina JF, Andreazza AC, Kauer-Sant'anna M, Stertz L, Goi J, Chiarani F, et al. Brain-derived neurotrophic factor serum levels before and after treatment for acute mania. *Neurosci Lett* 2009;452:111-113.
32. Machado-Vieira R, Dietrich MO, Leke R, Cereser VH, Zanatto V, Kapczynski F, et al. Decreased plasma brain derived neurotrophic factor levels in unmedicated bipolar patients during manic episode. *Biol Psychiatry* 2007;61:142-144.
33. Monteleone P, Serritella C, Martiadis V, Maj M. Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in both depressed and euthymic patients with unipolar depression and in euthymic patients with bipolar I and II disorders. *Bipolar Disord* 2008;10:95-100.
34. Gama CS, Andreazza AC, Kunz M, Berk M, Belmonte-de-Abreu PS, Kapczynski F. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Neurosci Lett* 2007;420:45-48.
35. Tseng M, Alda M, Xu L, Sun X, Wang JF, Grof P, et al. BDNF protein levels are decreased in transformed lymphoblasts from lithium-responsive patients with bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2008;33:449-453.
36. Lee HY, Kim YK. Plasma brain-derived neurotrophic factor as a peripheral marker for the action mechanism of antidepressants. *Neuropsychobiology* 2008;57:194-199.
37. Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry* 2006;59:1116-1127.
38. Castrén E, Vöikar V, Rantamäki T. Role of neurotrophic factors in depression. *Curr Opin Pharmacol* 2007;7:18-21.
39. Yamamoto H, Gurney ME. Human Platelets Contain brain-derived neurotrophic factor. *J Neurosci* 1990;10:3469-3478.
40. Lommatzsch M, Schloeteke K, Klotz J, Schuhbaeck K, Zingler D, Zingler C, et al. Brain-derived neurotrophic factor in platelets and airflow limitation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:115-120.
41. Trajkovska V, Marcussen AB, Vinberg M, Hartvig P, Aznar S, Knudsen GM. Measurements of brain-derived neurotrophic factor: methodological aspects and demographical data. *Brain Res Bull* 2007;73:143-149.
42. Deveci A, Aydemir O, Taskin O, Taneli F, Esen-Danaci A. Serum BDNF levels in suicide attempters related to psychosocial stressors: a comparative study with depression. *Neuropsychobiology* 2007;56:93-97.
43. Kim YK, Lee HP, Won SD, Park EY, Lee HY, Lee BH, et al. Low plasma BDNF is associated with suicidal behavior in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:78-85.
44. Croll SD, Ip NY, Lindsay RM, Wiegand SJ. Expression of BDNF and trkB as a function of age and cognitive performance. *Brain Res* 1998;812:200-208.
45. Marin J, Rodríguez-Martínez MA. Age-related changes in vascular responses. *Exp Gerontol* 1999;34:503-512.
46. Angelucci F, Aloe L, Vasquez PJ, Mathé AA. Mapping the differences in the brain concentration of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and nerve growth factor (NGF) in an animal model of depression. *Neuroreport* 2000;11:1369-1373.